

Bestimmung der Proliferation: Stanze oder Resektat?

Diskrepanzen bei niedrig und stark proliferierenden Mammakarzinomen

Die Resultate der Proliferationsfraktion (PF) haben für die Therapieplanung des Mammakarzinoms zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die PF kann an der Stanzbiopsie (SB) oder am Operationspräparat (OP) bestimmt werden. Allerdings können die fehlende klare Standardisierung der immunhistochemischen Färbungen, die Interobservervariabilität und die Auswahl des Untersuchungsmaterials (d. h. SB oder OP) zu entscheidenden Differenzen in der Bestimmung der Proliferationsfraktion führen. In einigen Fällen kann es ratsam sein, die Resultate der SB entsprechend am OP zu verifizieren.

Das Mammakarzinom ist in westlichen Ländern das häufigste Karzinom bei Frauen [11]. Somit hat die Mammapathologie einen wichtigen Stellenwert in der Routinediagnostik. Dem Pathologen kommt hinsichtlich der Therapieplanung eine Schlüsselrolle zu, da er therapierelevante Parameter, wie z. B. Tumor-, Lymphknoten-, Resektions-, Hormonrezeptoren- und den HER2/neu-Status, bestimmt.

Diese Parameter wurden bei der Konsensuskonferenz 2009 in St. Gallen durch die Bestimmung der Proliferationsfraktion erweitert, da diese neben den anderen Messwerten als Entscheidungshilfe für eine adjuvante Chemotherapie und/

oder eine spezielle Form der endokrinen Therapie hinzugezogen wird [8, 19].

Ki-67 wird bereits seit den 1980er Jahren als Proliferationsmarker eingesetzt [7] und ist in der Pathologie ein etablierter diagnostischer Marker. Bei der Auswertung bestehen jedoch methodische Schwierigkeiten, welcher sich sowohl der Untersucher als auch der Kliniker bewusst sein sollten. Dazu gehören z. B. technische Aspekte wie die Zeit bis zur Fixation des Gewebes (präanalytisch), Fixierungsverfahren, Antigendemaskierung, Verdün-

nung des Antikörpers und Ablauf der immunhistochemischen Färbung. Diese Faktoren können die Vergleichbarkeit der Analyse von Ki-67 zwischen unterschiedlichen Laboratorien deutlich beeinträchtigen [12].

Insbesondere ist die Art der Auswertung für ein korrektes Ergebnis wichtig. Prinzipiell geht es darum, den prozentualen Anteil Ki-67 exprimierender Zellen an allen Tumorzellen zu bestimmen. Hierfür werden sowohl automatisierte Verfahren als auch Auszählung oder Schätzung der

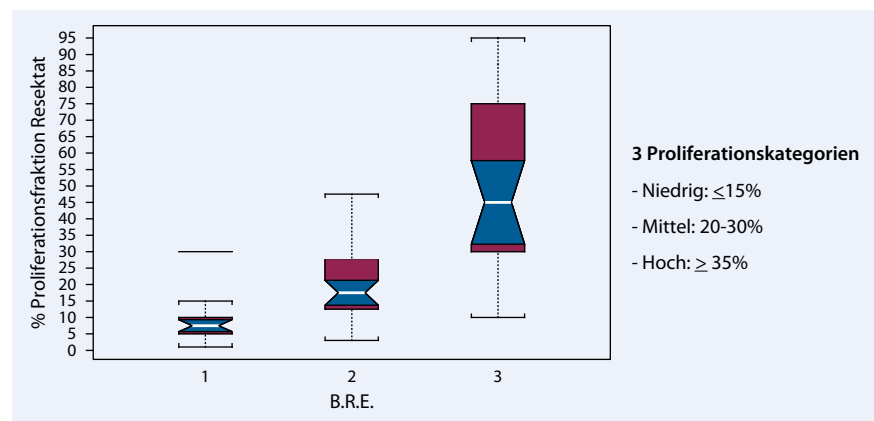


Abb. 1 ▲ Schwellenwertbestimmung für die Proliferationskategorien anhand des Tumorgrades [Bloom-Richardson-Elston (B.R.E.)-Grad]. „Box plots“: Verteilung von Ki-67 bei definiertem B.R.E.-Grad. Der weiße Strich bezeichnet die 50%-Perzentile (Median). Die Grenzen der roten Markierung geben die 25–75%-Perzentile an. Die blaue Farbe innerhalb der Box markiert das 95%-Konfidenzintervall. Die Klammern unterhalb und oberhalb der Box geben jeweils die Spannweite an. Sog. *Ausreißer* sind als Linien angegeben (z. B. B.R.E.-Grad 1). Neben der Graphik finden sich die 3 Proliferationskategorien, welche anhand dieser Berechnung festgelegt wurden

Tab. 1 Übereinstimmung der Pathologen bezüglich der Proliferationskategorie an Stanzbiopsien und Operationspräparaten

	Stanzbiopsien: n (%)		Operationspräparate: n (%)	
Proliferationskategorie	Übereinstimmung	Keine Übereinstimmung	Übereinstimmung	Keine Übereinstimmung
Niedrig ($\leq 15\%$)	35 (71)	14 (29)	37 (84)	7 (16)
Mittel (20–39%)	15 (68)	7 (32)	15 (65)	8 (35)
Hoch ($\geq 35\%$)	18 (95)	1 (5)	22 (96)	1 (4)

Übereinstimmung Anzahl und Prozentangabe der Karzinome, bei welchen die Pathologen die gleiche Proliferationskategorie vergeben haben; keine Übereinstimmung Anzahl und Prozentangabe der Karzinome, bei welchen die Pathologen eine unterschiedliche Proliferationskategorie vergeben haben.

Tab. 2 Kategorisierung der Proliferationsfraktion von Stanzbiopsien vs. Operationspräparate (Mittelwerte der Pathologen)

		Operationspräparat: n (%)		
	Proliferationsfraktion	Niedrig	Mittel	Hoch
Stanzen n (%)	Niedrig ($\leq 15\%$)	37 (41)	7 (8) ⁺	1 (1) ⁺
	Mittel (20–30%)	6 (7) ⁻	13 (14)	3 (3) ⁺
	Hoch ($\geq 35\%$)	0	0	23 (26)

⁺Mammakarzinome mit Heraufstufung der Proliferationsfraktion im Operationspräparat; ⁻Mammakarzinome mit Herunterstufung der Proliferationsfraktion im Operationspräparat.

Ki-67-positiven Zellen angewandt, wobei die beiden erstgenannten Verfahren für die Routinediagnostik sehr aufwändig sind.

Weiterhin kann die Auswahl der zu bewertenden Tumorprobe das Ergebnis beeinflussen. Die Auswertung von Ki-67 kann an der SB oder am OP durchgeführt werden. Bei der Auswertung am OP gibt es sowohl Studien, bei welchen gezielt die Areale der höchsten proliferativen Aktivität gewertet wurden („hot spots“, [1]) oder zufällig ausgewählte Areale in der Tumorpheripherie [18]. Auch werden in der Literatur unterschiedliche Schwellenwerte („cut-offs“) für Ki-67 in Zusammenhang u. a. auch mit Therapien beschrieben, welche zwischen 3,5% und 34% liegen können [5].

Ziel dieser Studie war es einerseits, an einem größeren Kollektiv von Mammakarzinompatientinnen die Interobservervariabilität hinsichtlich der Auswertung von Ki-67 innerhalb eines Instituts zu untersuchen. Zum anderen sollte verglichen werden, ob die Ergebnisse der Analysen von Ki-67 an der SB und am OP miteinander korrelieren.

Patienten und Methodik

Wir analysierten retrospektiv mittels Immunhistochemie (Ki-67) die PF von

90 Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen, bei welchen innerhalb von 13 Monaten (2009–2010) am Institut für Pathologie des Universitätsspitals Basel eine SB und ein OP eingingen. Folgende Mammakarzinomtypen waren vertreten:

- 72 duktales (80%),
- 8 lobuläre (9%),
- 3 duktulobuläre (3,5%),
- 3 medulläre (3,5%),
- 1 tubuläres (1%),
- 1 mikropapilläres (1%),
- 1 muzinöses (1%) und
- 1 apokrines Mammakarzinom (1%).

Das mediane Alter der Patientinnen betrug 63 Jahre (Spannweite: 36–90 Jahre).

Der Bloom-Richardson-Elston (B.R.E.)-Grad, welcher am OP erhoben wurde, zeigte folgende Verteilung: 19 Grad 1 (21%), 39 Grad 2 (43%) und 31 Grad 3 (35%). Bei einem Karzinom (1%) wurde der B.R.E.-Grad wegen vorausgegangener neoadjuvanter Therapie nicht erhoben.

Folgende T-Kategorien lagen vor: 48 T1 (53%), 29 T2 (32%), 8 T3 (9%) und 5 T4 (6%). Einen negativen Lymphknotenstatus wiesen 47 Patientinnen (52%) auf, und 41 der Patientinnen (46%) hatten bereits Lymphknotenmetastasen. Bei 2 Patientinnen (2%) wurde keine Lymphadenektomie durchgeführt.

Immunhistochemie

Für die Bestimmung der PF wurde der vorverdünnte, monoklonale Ki-67-Antikörper (Klon: Mib-1 von Dako®, Baar, Schweiz) verwendet. Alle Tumorzellkerne mit einer schwachen bis starken braunen Färbereaktion wurden als positiv gewertet. Beide Pathologen (EO, CT) schätzten die PF in 5%-Stufen. An der Stanzbiopsie wurden alle erfassten Tumorareale in die Bewertung miteinbezogen. Am Resektat wurde die PF im Bereich der Tumorfront geschätzt, dabei wurden hochgradig proliferativ aktive Areale (sog. „hot spots“) gemieden.

Proliferationskategorien und Statistik

Die kontinuierlichen PF-Ergebnisse wurden anhand des Korrelationskoeffizienten nach Spearman sowie mithilfe von Cohen's Kappa miteinander verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte eine signifikant positive Korrelation der PF im OP mit dem Tumorgading (B.R.E.-Grad).

Da die klinische Relevanz der PF auf Schwellenwerten basiert, welche die Tumorbilologie widerspiegeln sollten, bestimmten wir Schwellenwerte anhand des B.R.E.-Grades des OP. Bei den meisten Mammakarzinomen mit einem B.R.E.-Grad 1 lag die PF $< 15\%$, die meisten B.R.E.-Grad-2-Karzinome zeigten hingegen eine PF-Verteilung von $> 15\%$ bis 30%. Die meisten B.R.E.-Grad-3-Mammakarzinome wiesen eine PF von 30% und mehr auf (■ **Abb. 1**). Somit definierten wir 15% und 30% als Schwellenwerte, um die PF in niedrig, mittel und hoch zu klassifizieren.

Die statistische Analyse wurde mit der SPlus-Software (Version 6.1, Insightful Corporation, Seattle, WA/USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Übereinstimmung bei 5%-Stufenangaben

Die gemessene PF ergaben folgende hohe und signifikante Korrelationskoeffizienten nach Spearman: $\rho = 0,85$ für SB vs. OP von Pathologe 1 sowie Pathologe 2.

Eine Verbesserung des rho-Wertes von 0,91 wurde erreicht, wenn die Werte der beiden Pathologen in den SB vs. OP verglichen wurden. Trotz der hohen Korrelation wurden identische Werte nur in 43% (n=39) der SB, 47% (n=42) der OP und in 60% (n=54) zwischen SB und OP erhoben. Die Interobservervariabilität ist deutlich, die Cohen's Kappa-Werte zwischen beiden Pathologen ergaben 0,32 für SB, 0,34 für OP und 0,23 für SB vs. OP.

Übereinstimmung nach Proliferationskategorie

Die Übereinstimmung der Pathologen bezüglich der Proliferationskategorie an Stanzbiopsien und Operationspräparaten zeigt **Tab. 1**:

- *Stanzbiopsien*: niedrig 71% (n=35), mittel 68% (n=15), hoch 95% (n=18).
- *Resektate*: niedrig 84% (n=37), mittel 65% (n=15), hoch 96% (n=22).

Die Übereinstimmung zwischen Stanzbiopsien, Resektaten und Stanzbiopsien vs. Resektaten betrug: 76% (n=68) SB, 82% (n=74) OP und 81% (n=73) zwischen SB und OP. Die Interobserver-Kappa-Werte stiegen auf 0,62 für SB, 0,72 für OP und 0,7 von SB zu OP.

Die Übereinstimmung zwischen Stanzbiopsie vs. Resektat ist in **Tab. 2** dargestellt: niedrig (n=37), mittel (n=13) und hoch (n=23). Es gilt jeweils der Mittelwert der Pathologen. Eine Heraufstufung der PF von niedrig in der SB auf eine höhere PF am OP fand sich in 12% der Fälle (11/90; **Tab. 2**).

Diskussion

In den S3-Leitlinien und in den Qualitätsrichtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie werden die Analysen der prädiktiven Faktoren an der Stanzbiopsie empfohlen.

Der prädiktive Wert von Ki-67 ist umstritten [19], auch wenn eine Korrelation mit dem Ansprechen auf eine Chemotherapie beschrieben wurde [14]. In den erst kürzlich veröffentlichten Empfehlungen zur Evaluation der Proliferationsfraktion [6] werden sowohl SB wie auch OP für die Bestimmung der PF akzeptiert.

Wir wollten wissen, wie gut die Resultate von SB und OP korrelieren. Zudem wollten wir die Interobservervariabilität in einer Studie messen, bei welchen sich die Pathologen zuvor hinsichtlich der Auswertung auf gewisse Kriterien festgelegt haben (Schwellenwert für positives Reaktionsprodukt; auszuwertende Tumoreale).

Die Bestimmung der Proliferationsfraktion wird beim Mammakarzinom zunehmend wichtig (für die Therapieplanung).

Wir haben einerseits die semiquantitativen Werte der Schätzung (in 5%-Stufen) und andererseits die Resultate der Einteilung in Proliferationskategorien analysiert.

Um Proliferationskategorien festzulegen, haben wir die Schwellenwerte anhand der Korrelation mit dem B.R.E.-Grad validiert. Wir erhielten mit dem unteren Schwellenwert von 15% ähnliche Schwellenwerte wie sie in anderen Studien veröffentlicht wurden [3, 13].

Hierzu muss man allerdings bemerken, dass aufgrund der unzureichenden Standardisierung bezüglich der Ki-67-Methodik die Internationale Ki-67-Arbeitsgruppe bisher keine Schwellenwerte festgelegt hat [6].

Unterschiedlich hohe Interobservervariabilität

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Übereinstimmung der PF zwischen den beiden Pathologen lediglich bei einer niedrigen Proliferationskategorie (SB:71%; OP: 84%) gut war. Gut bis sehr gut war die Übereinstimmung bei einer hohen Proliferationskategorie (SB:95%; OP:96%).

Hier steht eine Anzeige.

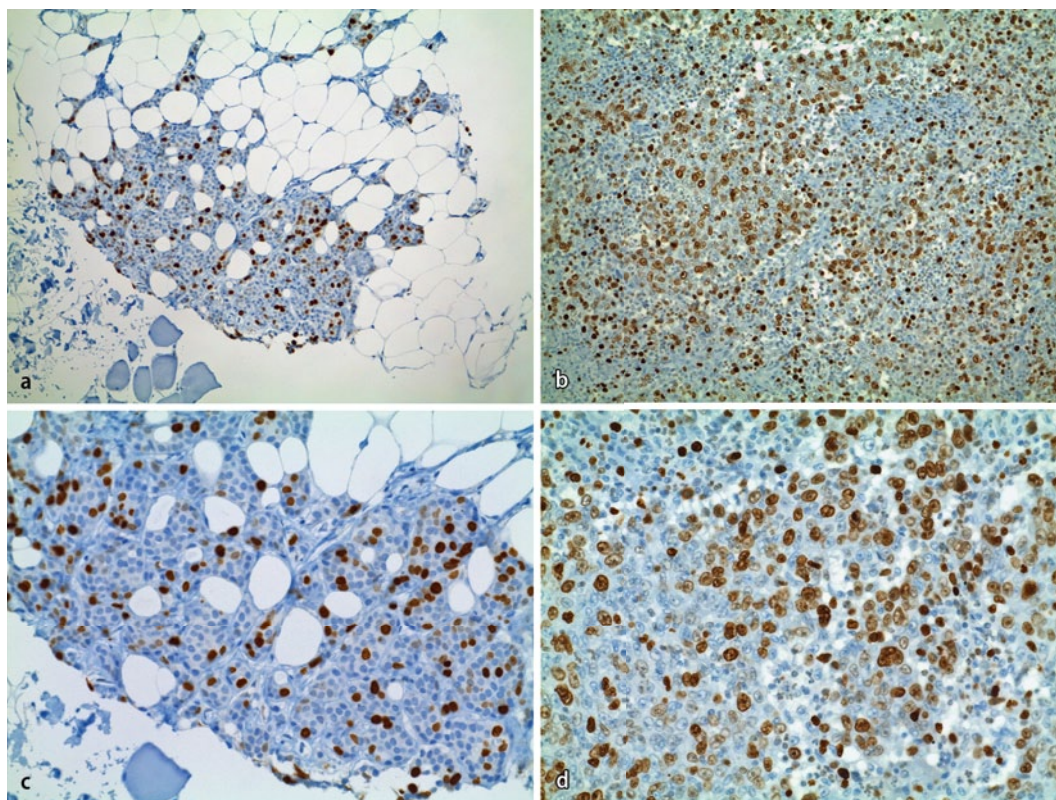


Abb. 2 ◀ Mammakarzinome, die von den Pathologen unterschiedlich eingeschätzt wurden.

a, b An dieser Stanzbiopsie hat der eine Pathologe eine hohe Proliferationsfraktion (PF) von 70% geschätzt, der andere Pathologe lediglich eine PF von 20%.

c, d An diesem Operationspräparat haben beide Pathologen eine hohe PF geschätzt, jedoch mit unterschiedlichem Prozentsatz, 80% bzw. 35%

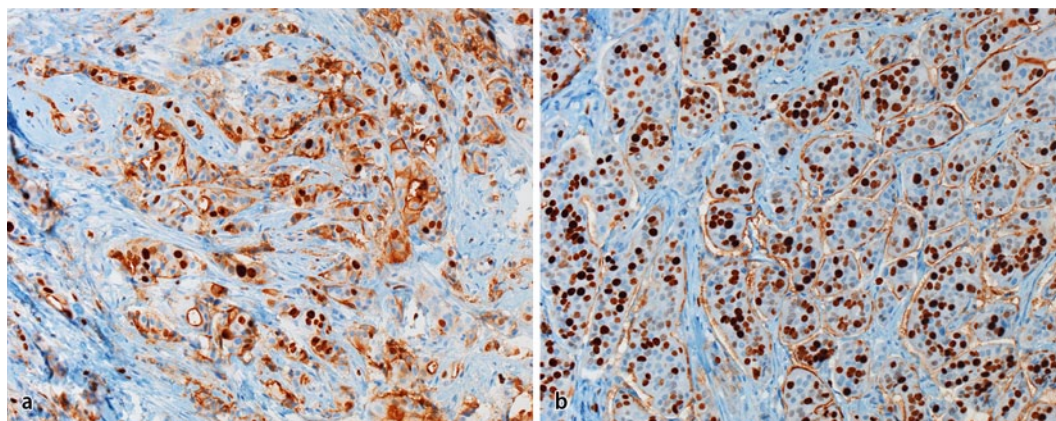


Abb. 3 ◀ Mammakarzinom mit Heraufstufung der niedrigen Proliferationsfraktion (PF) an der Stanzbiopsie auf eine hohe PF am Operationspräparat.

a An der Stanzbiopsie schätzten beide Pathologen eine tiefe PF (15%), **b** am Operationspräparat schätzten beide Pathologen eine hohe Proliferationsfraktion (> 40%)

Eine schlechte Übereinstimmung fand sich aber bei Mammakarzinomen mit einer mittleren PF, dies sowohl bei den exakt erhobenen Werten (5%-Stufen), als auch bei der Bildung von Proliferationskategorien. Dies erklärt sich wohl daraus, dass man eine sehr niedrige oder einer sehr hohe PF auf Anhieb erkennt und sich festlegt. Bei einer mittleren PF überlegt der Pathologe wohl noch eher, ob das Karzinom evtl. doch wenig oder bereits stark proliferiert. Das ein oder andere Karzinom wird er so subjektiv herab- (niedrige PF) oder heraufstufen (hohe PF)

und nicht zu den mittelgradig proliferierenden Karzinomen zählen.

Dies zeigt, dass die unter den Pathologen minimal festgelegten Auswertungskriterien nicht ausreichen, um dieses Problem zu lösen. In diesen Fällen wäre eine objektive Messung von großem diagnostischem Wert.

Es ist somit nicht verwunderlich, dass gerade bei den mäßig stark proliferierenden Karzinomen die Interobservervariabilität am größten ist (bei 5%-Stufen-Schätzung: SB: kappa=0,1, OP: kappa=0,32; PF-Kategorien: SB: kappa=0,29, OP: kappa=0,42). Markante Unterschiede

konnten allerdings auch bei scheinbar klaren Fällen mit wenig Tumoranteil und gutem immunhistochemischem Reaktionsprodukt beobachtet werden (▣ Abb. 2a, b). Hier scheint die subjektive Wahrnehmung eine große Rolle zu spielen.

Bei Mammakarzinomen mit starker Begleitentzündung und schwer abzugrenzendem Tumorinfiltrat ist die Übereinstimmung zwischen den Pathologen ebenfalls schlechter. Die Abgrenzung von proliferierenden Entzündungs- von Tumorzellen kann vor allem dann schwierig sein, wenn der Tumor sehr dicht entzündlich durchsetzt ist (▣ Abb. 2c,d) oder

wenn Artefakte vorliegen (■ **Abb. 3a**). Bei Artefakten, z. B. eine starke zytoplasmatische Färbereaktion bei mechanischer Alteration des Gewebes, sollte auch daran gedacht werden, die Reaktion am OP erneut zu bestimmen.

Lösungsmöglichkeiten

Die Problematik der Interobservervariabilität ist auch bei anderen Tumoren bekannt, so z. B. bei Hirntumoren, wo in einer Studie gar aufgrund der hohen Interobservervariabilität die prognostische Bedeutung der Testung ohne Optimierung infrage gestellt wurde [9].

Das Problem scheint erkannt, sowohl für Mammakarzinome als auch für andere Tumortypen. So wird nach Alternativen zur manuellen Auswertung gesucht. Spezielle Computerprogramme sollten die Auswertung perfektionieren, aber ein Teil der Probleme bleiben und neue kommen hinzu. So z. B. das Problem des Schwellenwertes. Was gilt als positiver Zellkern? Der Pathologe muss dies auch bei computerassistierten Auswertungen selber festlegen. Zudem können auch bei Computerprogrammen Ausreißer beobachtet werden, dann nämlich, wenn keine optimale Immunhistochemie (zytoplasmatischer Hintergrund) oder keine optimale Gegenfärbung (Hämalaun) vorliegen [17]. Allerdings kann das Problem der Interobservervariabilität innerhalb des Institutes gelöst werden.

Ein weiterer Lösungsansatz sind Gentests, z. B. Oncotype DX, welcher u. a. das Ki-67-Gen enthält [15]. Ob sich solche Tests allerdings durchsetzen werden, wird die Zukunft zeigen.

Diese Beispiele zeigen, dass eine Standardisierung der Auswertung von großem diagnostischem und klinischem Interesse ist.

Die Bildung von Kategorien könnte somit sinnvoll sein. Diese können dazu beitragen, die Interobservervariabilität zu reduzieren (SB: von $\kappa=0,32$ auf $\kappa=0,62$; OP: von $\kappa=0,34$ auf $\kappa=0,72$) und vergleichbare, klinisch bedeutende Resultate zu erhalten (von 60% auf 81%). Die Interobservervariabilität ist bei SB und OP in etwa gleichermaßen deutlich ausgefallen (■ **Tab. 1**), auch wenn anzumerken ist, dass die Variabili-

Pathologe 2012 · 33:245–250 DOI 10.1007/s00292-012-1583-y
© Springer-Verlag 2012

E.C. Obermann · S. Eppenberger-Castori · C. Tapia

Bestimmung der Proliferation: Stanze oder Resektat? Diskrepanzen bei niedrig und stark proliferierenden Mammakarzinomen

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Bestimmung der Proliferationsfraktion beim invasiven Mammakarzinom wird immer wichtiger und eine klare Standardisierung ist noch ausstehend. Je nach Institut wird die Proliferationsfraktion an der Stanzbiopsie (SB) oder am Operationspräparat (OP) bestimmt.

Material und Methode. Wir untersuchten die Interobservervariabilität und die Resultate von SB und entsprechendem OP. Zwei Pathologen evaluierten unabhängig voneinander die mittels Ki-67 bestimmte Proliferationsfraktion an 90 Mammakarzinomen. Die Resultate wurden quantifiziert, kategorisiert und miteinander verglichen.

Ergebnisse. Identische Resultate (Schätzung in 5%-Stufen) wurden in 43% der Fälle ($n=39$) SB, 47% ($n=42$) OP und in 60% ($n=54$) zwischen SB und OP erhoben. Die

Bildung von Proliferationskategorien (niedrig: $\leq 15\%$; mittel: 20–30%; hoch: $\geq 35\%$) ergab folgende Resultate: 76% ($n=68$) SB, 82% ($n=74$) OP und 81% ($n=73$) zwischen SB und OP.

Schlussfolgerung. Die Interobservervariabilität ist deutlich (SB: $\kappa=0,32$; OP: $\kappa=0,34$), wird aber durch Bildung von Proliferationskategorien markant verbessert (SB: $\kappa=0,62$; OP: $\kappa=0,72$; 60% auf 81%). Eine Neubestimmung bei niedriger Proliferationsfraktion an der SB ist zu erwägen, da diese in 12% der Fälle am OP höher liegen kann.

Schlüsselwörter

Proliferationsfraktion · Stanzbiopsie · Resektat · Ki-67 · Mammakarzinom

Assessment of proliferation: core biopsy or resection specimen? Discrepancies in breast cancer with low and high proliferation

Abstract

Background. The assessment of the proliferation fraction is becoming more and more important; however, there is no consensus concerning optimal validation. Depending on the institute the proliferation fraction is determined either from a core biopsy (SB) or resection specimen (OP).

Patients and methods. The interobserver variability and the results of SB and OP were investigated whereby two pathologists independently estimated the proliferation fraction of 90 cases of invasive breast cancer. The results (Ki-67) were quantified, categorized, and compared.

Results. Identical (accuracy of 5% steps) results between the 2 pathologists were achieved in 43% ($n=39$) for SB, 47% ($n=42$) for OP and 60% ($n=54$) for SB ver-

sus OP. When categorizing the proliferation fraction (low $\leq 15\%$, moderate 20–30% and high $\geq 35\%$) the following results were achieved: 76% ($n=68$) for SB, 82% ($n=74$) for OP and 81% ($n=73$) for SB versus OP.

Conclusions. There was a clear interobserver variability (SB: $\kappa=0,32$, OP: $\kappa=0,34$) but this could be dramatically improved by forming proliferation categories (SB: $\kappa=0,62$, OP: $\kappa=0,72$, 60 vs. 81%). In SB with a low proliferation fraction a repeated analysis in OPs can be advisable as a higher proliferation fraction is observed in up to 12% of OPs.

Keywords

Cell proliferation · Biopsy · Resection specimen · Ki-67 · Breast cancer

tät der Auswertungen an der SB größer war als am OP. Man würde eigentlich davon ausgehen, dass je weniger Areale ausgewertet werden müssen, desto besser die Übereinstimmung ist. Möglicherweise zeigen die Pathologen am OP eine etwas bessere Übereinstimmung, da man sich an einem größeren Schnitt einen besseren

Überblick verschaffen und die PF besser einschätzen kann.

Insgesamt zeigen die Befundungen der SB und der OP eine gute Übereinstimmung (81%), wenn man Kategorien bildet ($\rho=0,87$, $p>0,001$). In einer Studie mit Einsatz eines dichotomen Systems für Ki-67 lag die Übereinstimmung ebenfalls

bei 80% [16], was ein durchaus akzeptables Ergebnis ist.

Eine Heraufstufung der PF am Resektat findet sich in 12% der Fälle. Hierzu muss man aber bemerken, dass die Heraufstufung einer niedrigen auf eine hohe PF selten vorkommt (1%), meist liegt am SB bereits eine mittlere PF vor. Eine höhere PF in der SB ist etwas weniger häufig zu beobachten (7%). Diskrepanzen zwischen SB und OP betreffen aber nicht nur die PF, sondern auch den B.R.E.-Grad, der auch abhängig ist von der Mitoserate und somit auch von der Proliferation [2]. Solche Unterschiede sind wohl auf die Tumorerheterogenität bei Mammakarzinomen zurückzuführen [10], d. h. in der Stanze wurde kein repräsentatives Areal erfasst [4].

Dies kann v. a. bei stark diskrepanten Ki-67-Resultaten klinische Konsequenzen haben, daher empfiehlt sich bei niedriger PF an der SB eine erneute Bestimmung am OP durchzuführen.

Fazit für die Praxis

Die Bestimmung der PF wird beim invasiven Mammakarzinom für die Therapieplanung gefordert. Die PF kann sowohl an der Stanzbiopsie (SB) wie auch am Operationspräparat (OP) erfolgen, da die Übereinstimmung relativ gut ist. Man sollte aber daran denken, dass v. a. an der SB nicht immer repräsentative Tumoreareale getroffen werden, sodass man insbesondere bei einer niedrigen PF an der SB eine Neubestimmung am OP in Erwägung ziehen sollte.

Die Interobservervariabilität bei der Bestimmung der PF ist sowohl an der SB wie auch am OP deutlich, v. a. bei mäßig proliferierenden Karzinomen. Die Bildung von Proliferationskategorien und entsprechenden Schwellenwerten können helfen, die Interobservervariabilität zu vermindern. Eine Standardisierung der immunhistochemischen Auswertung ist anzustreben.

Korrespondenzadresse

Dr. C. Tapia

Institut für Pathologie, Universität Bern
Murtenstr. 31, 3010 Bern
Schweiz
coya.tapia@pathology.unibe.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD et al (2011) MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 127:591–599
2. Badoual C, Maruani A, Ghorra C et al (2005) Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies: correlation with subsequent surgical excisions. *Breast* 14:22–27
3. Bottini A, Berruti A, Bersiga A et al (2001) Relationship between tumour shrinkage and reduction in Ki67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 85:1106–1112
4. Cavaliere A, Sidoni A, Scheibel M et al (2005) Biopathologic profile of breast cancer core biopsy: is it always a valid method? *Cancer Lett* 218:117–121
5. De Azambuja E, Cardoso F, De Castro G Jr et al (2007) Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 96:1504–1513
6. Dowsett M, Nielsen TO, A'hern R et al (2011) Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 103:1656–1664
7. Gerdes J, Schwab U, Lemke H et al (1983) Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 31:13–20
8. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 20:1319–1329
9. Grzybicki DM, Liu Y, Moore SA et al (2001) Interobserver variability associated with the MIB-1 labelling index: high levels suggest limited prognostic usefulness for patients with primary brain tumors. *Cancer* 92:2720–2726
10. Hsiao YH, Chou MC, Fowler C et al (2010) Breast cancer heterogeneity: mechanisms, proofs, and implications. *J Cancer* 1:6–13
11. Malvezzi M, Arfe A, Bertuccio P et al (2011) European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol* 22:947–956
12. Mengel M, Von Wasielewski R, Wiese B et al (2002) Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *J Pathol* 198:292–299
13. Neri A, Marrelli D, Pedrazzani C et al (2008) Prognostic relevance of proliferative activity evaluated by Mib-1 immunostaining in node negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 34:1299–1303
14. Nishimura R, Osako T, Okumura Y et al (2010) Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis. *Breast Cancer* 17:269–275
15. Oakman C, Bessi S, Zafarana E et al (2009) Recent advances in systemic therapy: new diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 11:205
16. Sharma S, Saboorian HM, Frawley WH et al (2004) MIB1 labelling index as an indicator of chemoresponse in carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 12:290–295
17. Tuominen VJ, Ruotoistenmaki S, Viitanen A et al (2010) ImmunoRatio: a publicly available web application for quantitative image analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and Ki-67. *Breast Cancer Res* 12:R56
18. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM et al (2008) Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labelling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1–98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 26:5569–5575
19. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM et al (2010) Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11:174–183